Aus der Universitäts-Frauenklinik Homburg (Saar)
Direktor: Prof. Dr. med. H. Limburg

Untersuchungen über die Bedeutung des Zervixfaktors bei der konventionellen hormonalen Ovulationshemmung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Rolf Theiß

Dekan: Prof. Dr. med. H. Witter
Referent: Prof. Dr. med. G. Heinen

1960

Aus der Universitäts-Frauenklinik Homburg (Saar)
Direktor: Prof. Dr. med. H. Limburg

Untersuchungen über die Bedeutung des Zervixfaktors bei der konventionellen hormonalen Ovulationshemmung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Rolf Theiß

Dekan: Prof. Dr. med. H. Witter
Referent: Prof. Dr. med. G. Heinen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 19. Dezember 1968 abgelegt.

Meinen Eltern und Großeltern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung 4

II. Der Zervixfaktor im ovulatorischen Zyklus 9

III. Der Zervixfaktor unter der hormonalen Ovulationshemmung 16

IV. Untersuchungsgut und Methodik 18

V. Ergebnisse 22

VI. Diskussion der Ergebnisse 35

VII. Zusammenfassung 38

VIII. Schrifttum 40

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552721_0054

I. Einleitung

"Die voraussichtliche Zunahme der Weltbevölkerung hat selbst nach den vorsichtigsten Schätzungen ein solches Ausmaß, daß sie die Menschheit vor große, nie gekannte Probleme stellt. Das Problem der Weltbevölkerung ist das erste weltumfassende Problem in der Geschichte, von dem das Wohl der gesamten Menschheit unmittelbar abhängt" (25).

Seit rund 800.000 Jahren ist nach wissenschaftlichen Schätzungen menschliches Leben auf unserem Planeten möglich. Innerhalb dieser Zeitspanne ist die Weltbevölkerung auf mehr als 3 Milliarden angewachsen.

Im 18. Jahrhundert lag die Weltzuwachsrate bei etwa 0,3 %. Heute dagegen haben wir eine Prozentzahl von 0,9 zu verzeichnen, wobei die Bevölkerung Asiens, Afrikas und Lateinamerikas jährlich um etwa 3 % ansteigt. (19).

Bei gleichbleibenden Zuwachsraten dürften bis zum Ende unseres Jahrhunderts etwa 6 Milliarden Menschen die Erde bevölkern. Das wäre eine Verdoppelung des jetzigen Bevölkerungsstandes.

Wenn man sich fragt, warum diese "Bevölkerungsexplosion" gerade heute eintritt, muß man sich an die hohen Sterblichkeitsziffern vor den Anfängen der Mikro-

biologie erinnern. Seit LEEUWENHOEK, JENNER und PASTEUR haben die Seuchen ihren Schrecken verloren.
Bei steigender Geburtenzahl hat man mit medizinischen, hygienischen und ökonomischen Mitteln die Sterblichkeitsziffern gesenkt und damit die Lebenserwartung gesteigert.
"In Lateinamerika droht die Bevölkerungszunahme bereits das wirtschaftliche Wachstum zu überflügeln"(8). Wir sind in der Zukunft offenbar nicht in der Lage, die Weltwirtschaft der Bevölkerungsexpansion anzugleichen. Diesen Tatsachen darf sich heute niemand mehr verschliessen, der in der Lage ist, diese Faktoren zu erfassen und ein Verantwortungsgefühl seiner Familie und den nachfolgenden Generationen gegenüber besitzt.

Im Jahre 1921 hat HABERLANDT (5) seine Ergebnisse über die "hormonale Sterilisation des weiblichen Tierkörpers" bekanntgegeben. 1934 erkannte man in dem wirksamen Hormon das Progesteron. BICKENBACH und PAULIKOVICS (2) wandten die Ergebnisse der Tierversuche erfolgreich im Jahre 1944 bei Frauen an.
Anfangs der 50iger Jahre begann die Arbeitsgruppe um PINCUS mit ihren Versuchen, das natürlich im weiblichen Organismus vorkommende Progesteron durch ein synthetisches Hormon zu ersetzen. Sie nannten ihre synthetischen Verbindungen "Progestine" und in Verbindung mit oral wirksamen Oestrogenen "Ovulationshemmer",

die in der Laienpresse als "Antibabypille" bekannt wurden.

Nach zögernder und zeitlich begrenzter Freigabe in den Jahren 1954 bis 1959 wird "die Pille" am 20. Mai 1960 von der FDA (Food and Drug Administration) endgültig freigegeben.

"Die Pille" hat, wie nicht anders zu erwarten, eine Unmenge von Fragen aufgeworfen und zu heftigen Diskussionen geführt; innerhalb der Medizin, bei den Juristen und nicht zuletzt bei der Kirche.

Die protestantische Kirche hat die Notwendigkeit der Geburtenkontrolle und der Familienbeschränkung anerkannt und erlaubt. Sie stellt die ethischen Aufgaben der Eltern und deren freie Entscheidung über die Familienplanung allem voran und billigt die Methoden, die die Wissenschaft zur Verfügung stellt, sofern sie für beide Partner annehmbar und nicht gesundheitsschädlich sind. "Nach allgemeiner protestantischer Überzeugung sind die Motive und weniger die Methoden die eigentliche moralische Frage" (19).

Die katholische Kirche hat folgende Stellung eingenommen: Papst Pius XI. veröffentlichte 1930 die "Casti Connubii". Danach sieht die katholische Kirche Sinn und Zweck einer Ehe darin, Kinder zu zeugen. Gleichzeitig spricht sie sich nicht gegen die Familienbeschränkung aus, sofern diese aus lauteren Motiven he-

raus geschieht. Pius XI. spricht weiter von Zwecken zweiten Grades innerhalb einer Ehe und versteht darunter wechselseitige Liebe, gegenseitigen Beistand und Stillung der Libido, auch wenn diese nicht direkt mit einer Zeugung verbunden ist. Die Kirche erlaubt den Verkehr zwischen sterilen Gatten, im Klimakterium und spricht sich für die periodische Enthaltsamkeit unter Anwendung der KNAUS-OGINO-Methode aus. Mechanische und samentötende Mittel zur Anwendung zu bringen, verstößt nach Meinung der katholischen Kirche gegen die Naturgesetze und sind somit nicht erlaubt. Sie steht auf dem Standpunkt, daß Eingriffe in die natürlichen Abläufe, da diese gottgewollt, als unmoralisch zu bezeichnen sind.

Demnach ist die Verabreichung von ovulationshemmenden Substanzen von der katholischen Kirche nicht sanktioniert, obwohl von hervorragenden Moraltheologen gegensätzliche Meinungen geäußert werden. Jedoch muß über die Anwendung und die mögliche Freigabe "der Pille" die Stellungnahme des Oberhauptes der katholischen Kirche abgewartet werden.

Auf der anderen Seite muß festgestellt werden, daß durch die Entwicklung "der Pille" erstmals die Möglichkeit einer optimalen Familienplanung gegeben ist, die zur Eindämmung der Abortseuche und zur Verhinderung einer weiteren Bevölkerungsexplosion in der Zu-

kunft führen kann. Zur Klärung aller hiermit im Raume stehenden Fragen und insbesondere der moraltheologischen Diskussion um "die Pille" muß primär von medizinischer Seite der Wirkungsmechanismus dieser Substanzen klarer herausgestellt werden.

Nach den bisherigen Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus ist bekannt, daß die ovulationshemmenden Substanzen eine Wirkung auf den Hypophysenvorderlappen und die Uterusschleimhaut besitzen. Außerdem muß damit gerechnet werden, daß das Ovarium selbst, möglicherweise seine Enzymsysteme, durch die Oestrogen-Gestagen-Kombination beeinflußt wird. Ein weiterer Wirkungsmechanismus, der offenbar von entscheidender Bedeutung ist, liegt in den möglichen physiko-chemischen Veränderungen des Zervikalsekretes, wodurch unter Umständen die Spermaaszension behindert wird.

Es soll deshalb in der vorliegenden Arbeit ein Beitrag gegeben werden, inwieweit die Verabreichung von ovulationshemmenden Substanzen zur V ränderung des Zervixsekretes im Hinblick auf die Spermaaszension führt. Dabei befassen wir uns lediglich mit der konventionellen Ovulationshemmung, also mit der zyklischen Verabreichung eines Oestrogen-Gestagen-Kombinationspräparates, wobei Untersuchungen über das Verhalten des Zervixsekretes unter der oben angeführten Therapie angestellt wurden.

II. Der Zervixfaktor im ovulatorischen Zyklus

Mit dem Zyklusablauf, den sichtbaren Veränderungen an der Zervix, Vagina und Basaltemperaturkurve sowie der Spermainvasion in vivo und in vitro haben sich in den letzten Jahren viele Autoren beschäftigt.
HUSSLEIN (16) berichtet über die zyklischen Veränderungen des Zervikalkanales und des Zervikalschleims. Vom Beginn des Zyklus bis zum 10. Tag erscheint der Zervikalkanal geschlossen. Die Schleimsekretion ist gering, der Schleim selbst von weißlicher Farbe, wenig oder gar nicht fadenziehend und sehr zellreich. Vom 10. Tag an nimmt die Sekretion stark zu, der Schleim wird transparent, dünnflüssig, fadenziehend und die zelligen Elemente verschwinden. Ungefähr am 14. Tag erweitert sich der Zervikalkanal, wobei sich ein glasklarer Schleimpropf bildet, der kaskadenförmig den äußeren Muttermund bedeckt. KRISTELLER (10) nannte diese Kaskade, die nur in Zyklusmitte zu sehen ist, in Beziehung zur Spermaaszension "Leitfaden".
Nach dem 16. Tag schließt sich der Zervikalkanal wieder, die Schleimsekretion nimmt ab, wobei sich ein wenig weißlicher, nicht fadenziehender Schleim bildet, in dem gegen Ende des Zyklus immer mehr zellige Elemente erscheinen.

Das Kristallisations- oder Farnkrautphänomen ist am 13. oder 14. Zyklustag, einen normalen 28tägigen Zyklus vorausgesetzt, am deutlichsten zu sehen.
KÜHNELT (11) fand an einem Patientengut von 600 Fällen, daß der Muttermund am 13. - 15. Tag am weitesten klafft, die Schleimmenge hier die größte Quantität erreicht und die höchste Viskosität und Transparenz ebenfalls in diesen Zeitraum fallen.
Nach GRÜNBERGER und HOLKUP (4) besteht eine deutliche Farnkrautbildung durchschnittlich 5 Tage lang. Um den Ovulationstermin gesellen sich nach ihren Angaben noch sogenannte Kristallplatten hinzu, die sich dachziegelartig übereinander lagern. Der Höhepunkt der Kristallbildung fällt mit dem Minimum an Trockensubstanz des Zervixschleims zusammen. Beide sind um den Zeitpunkt der Ovulation zu finden. Die Bedeutung des Follikelhormons für die Kristallbildung zeigen die Untersucher an Frauen in der Postmenopause.
SOS (22) hat sich sehr intensiv mit den physiko-chemischen Eigenschaften des Zervixschleims beschäftigt. Der Mucingehalt beträgt in der Follikelphase 7,9 % und ist ziemlich konstant. Zum Zeitpunkt der Ovulation sinkt er auf 1,7 % ab, was jedoch nur 1 bis 2 Tage anhält, dann steigt der Mucingehalt bis auf 13 % an.
Der pH-Wert zeigt ebenfalls zyklische Veränderungen.

In der Follikel- und der Corpus luteum-Phase liegt der pH-Wert durchschnittlich bei 8,2 - 8,4. Innerhalb der Ovulationsperiode sinkt er für 1 bis 2 Tage auf 7,6 - 7,8 ab, was zeitlich mit dem Abfall des Mucingehaltes auf 1,7 % zusammenfällt.
Nach SILLO-SEIDL (20) beträgt der Wassergehalt des Zervixschleims im Durchschnitt 90 %, steigt jedoch innerhalb der Ovulationsphase auf 98 % an.

Über die Bedeutung des Zervixfaktors im ovulatorischen Zyklus hat sich insbesondere die Wiener Schule sehr verdient gemacht. So hat RAUSCHER (15, 17, 18) Untersuchungen über die Veränderungen des Zervixfaktors zur Zeit der Ovulation durchgeführt, wobei er die Vaginalzytologie und das Verhalten der Basaltemperatur vergleichend berücksichtigte.
RAUSCHER (17) stellte in 68 von insgesamt 232 Zyklen fest, daß sich der Ovulationstermin bei Berücksichtigung des Zervixfaktors, der Vaginalzytologie und der Basaltemperatur auf einen Tag genau festlegen läßt. Er weist darauf hin, daß die Basaltemperaturkurve als alleinige Methode zur Bestimmung der Ovulation unzureichend ist, da der Basaltemperaturanstieg im allgemeinen 2 Tage nach der Ovulation erfolgt. Diese Beobachtungen werden von KOFLER (9) bestätigt.
Diese Untersuchungen dienten dazu, eventuelle funktionelle zervikale Ursachen einer unfreiwilligen Kin-

derlosigkeit zu erforschen. Innerhalb dieses Problembereiches stellte man sich nun nach der Erforschung der Zervixschleimveränderungen während des Zyklus die Frage, ob diese wechselnden Charakteristika des Zervixschleims einen Einfluß auf das Sperma und dessen Penetrationsmöglichkeit in das innere Genitale besitzen.

SIMS hat 1868 bereits einen Spermainvasionstest angegeben, der jedoch in Vergessenheit geriet und erst 1924 von HUHNER als Postkoital-Test wieder zur Sterilitätsdiagnostik herangezogen wurde.

HUSSLEIN (7) berichtet über seine Ergebnisse des nach ihm modifizierten KURZROCK-MILLER-Tests an etwa 300 Frauen. Er führte diese Tests an verschiedenen Zyklustagen durch und fand 3 verschiedene Bilder unter dem Mikroskop:

1. Die Spermien konnten den Zervixschleim nicht durchdringen (Test negativ).
2. Die Spermien penetrieren, verlieren sofort ihre Motilität und sterben ab.
3. Die Spermien penetrieren tief in den Zervixschleim und behalten für Stunden ihre Beweglichkeit (Test positiv).

Bei der Auswertung der Ergebnisse in Korrelation mit den Testtagen (= Zyklustagen) kam HUSSLEIN zu folgendem Schluß:

Der Test ist nur positiv zum Zeitpunkt der Ovulation (gesichert durch Inspektion der Zervix, funktionelle Zervixdiagnostik und Basaltemperaturkurve) und bleibt für etwa 24 Stunden positiv. Zyklusmäßig lagen die positiven Tests innerhalb des 7. bis 16. Zyklustages. Außerhalb der Ovulationszeit waren sämtliche Tests negativ. Nach Meinung des Autors sind die Voraussetzungen eines positiven Tests die normale Penetrationsfähigkeit der Spermien und die sogenannte Rezeptivität des Zervixschleims, eine Eigenschaft, die nur zur Ovulationszeit vorhanden ist.

RAUSCHER (16) untersuchte die Beeinflussung des Spermas durch die verschiedenen Zervixschleimeigenschaften an Hand von SIMS-HUHNER-Tests. Er fand, daß die Tests innerhalb der Ovulationsphase durchweg positiv ausfielen, davor und danach jedoch immer negativ waren. Die gleichen Beobachtungen machte VELASCO (23).

MOGHISSI (12) berichtet eingehend über seine Beobachtungen, wie sich Sperma und Zervixschleim unter dem Mikroskop verhalten. Er beschreibt die Ausbildung sogenannter Phalangen in der Berührungszone der beiden Medien, durch die die Spermien in den Zervixschleim eindringen. Nach 15 Minuten verwischen sich die Grenzen beider Medien und die Penetration wird erleichtert. Allerdings konnte er zeigen, daß es sich bei der Phalangenbildung nicht um ein spezifisches Phänomen der Berührungszone von

Sperma und Zervixschleim handelt. Ebenso wie MOGHISSI hatte PERLOFF (14) zuvor festgestellt, daß die Spermapenetration an der gesamten Kontaktfläche zwischen Zervixschleim und Sperma vor sich geht. Demgegenüber gaben KURZROCK und MILLER an, daß die Spermienpenetration nur von den Phalangen ausgeht. Gleichfalls bezweifelte PERLOFF (14), daß eine Chemotaxis zwischen Zervixschleim und Sperma besteht, da sich die Spermien nach erfolgter Penetration auch wieder aus dem Zervixschleim in die Spermaflüssigkeit zurückbewegen können. Er sieht in der Phalangenbildung hauptsächlich eine Vergrößerung der Kontaktoberfläche beider Medien.

SOBRERO und McLEOD (21) erforschten die Penetrationsverhältnisse in vivo. Sie testeten am Ovulationstag, den sie an Hand der Basaltemperaturkurve ermittelten. Nach ihren Untersuchungen konnten sie die Beobachtungen von SMMS bestätigen, daß die Spermapenetration in den Zervixschleim hinein sofort, nämlich innerhalb 90 Sekunden bis 3 Minuten, stattfand. Außerdem untersuchten sie gleichzeitig die Samenqualität des Partners und stellten eine Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der Postkoital-Tests und der Samenqualität fest.

Eine besondere Bedeutung hat naturgemäß die Samenqualität. BERGMANN (1) stellte 194 Postkoital-Tests mit Partneruntersuchung an. Er fand 80 % positive Tests,

wenn das Trockengewicht unter 5,5 % lag, was für die Ovulationsphase physiologisch ist und wenn die Spermienzahl bei 300 Millionen lag. In keinem Fall war ein Test positiv, wenn die Spermienzahl unter 300 Millionen lag.

BICKENBACH und DÖRING (3) fordern auf Grund ihrer großen Erfahrungen an 3000 Fällen steriler Ehepaare als normales Spermiogramm nach 4-5tägiger Abstinenz:

1. Sperma-Volumen: 2,5 - 3,5 ccm (untere Grenze 2,0 ccm).
2. Motilität : 25 Std. post ejac. sollen noch 60 % der Spermien beweglich sein.
3. Morphologie : Es sollen nicht mehr als 20 % abnorme Spermien vorhanden sein.

Was die endozervikalen Überlebenszeiten der Spermien anbelangt, so gehen die Meinungen auseinander. Beispielsweise fand NICHOLSEN (13) unter günstigen Bedingungen noch 6 Tage post coitum lebende Spermien.

III. Der Zervixfaktor unter der hormonalen Ovulationshemmung

Nachdem die physiko-chemischen Veränderungen des Zervixsekretes im ovulatorischen Zyklus weitgehend bekannt sind, liegen bisher über das Verhalten des Zervixfaktors unter der konventionellen ovulationshemmenden Behandlung nur wenig Beobachtungen vor. Insbesondere fehlen eingehende Untersuchungen über das Penetrationsvermögen der Spermien in den Zervikalschleim unter der hormonalen Ovulationshemmung.

Erste Hinweise auf mögliche Veränderungen des Zervikalsekretes unter der hormonalen Ovulationshemmung gaben Untersuchungen, in welchen über ein Ausbleiben des Farnkrautphänomens und über ein negatives Spinnbarkeitsphänomen in behandelten Zyklen berichtet wurde. Über eine Störung des Penetrationsvermögens der Spermien und den Verlust der Spermamotilität unter der Therapie mit Ovulationshemmern berichtete unter anderem ZANARTU (24).
Weitere Untersuchungen über die Wirkung der Ovulationshemmer auf das Zervikalsekret und die Beeinflussung der Spermaaszension werden ganz allgemein im Rahmen der Weiterentwicklung der hormonalen Ovulationshemmung

für sehr bedeutungsvoll gehalten, da möglicherweise in naher Zukunft die isolierte Beeinflussung des Zervixsekretes durch Steroide eine neuere Form der hormonalen Kontrazeption ohne Tangierung des endokrinen Systems darstellt.

IV. Untersuchungsgut und Methodik

Zur Durchführung der nachfolgenden experimentellen Untersuchungen über die Beeinflussung des Zervixfaktors im Rahmen der konventionellen hormonalen Ovulationshemmung standen uns zwei Frauen zur Verfügung, die seit längerer Zeit mit einem Oestrogen-Gestagen-Kombinationspräparat behandelt wurden.
Es handelte sich bei der ersten Patientin (Fall I, B.M.) um eine 39jährige Frau mit einem unauffälligen gynäkologischen Befund.
Die zweite Patientin (Fall II, H.H.) war 35 Jahre alt, gleichfalls ohne pathologischen gynäkologischen Befund.

Für die hormonale Ovulationshemmung verwendeten wir in beiden Fällen das Oestrogen-Gestagen-Kombinationspräparat OVULEN, das zyklisch vom 5. bis 24. Zyklustag verabreicht wurde. Das Präparat OVULEN enthält pro Dragée als Gestagenanteil 1,0 mg Ethynodiol-Diazetat und 0,1 mg Mestranol als Oestrogenzusatz (siehe Abb. 1).

Für die Durchführung der Überprüfung des Verhaltens des Zervixfaktors und insbesondere des Penetrationsvermögens der Spermien im Zervikalschleim unter der ovulationshemmenden Behandlung wählten wir nachfolgende Versuchsanordnung:

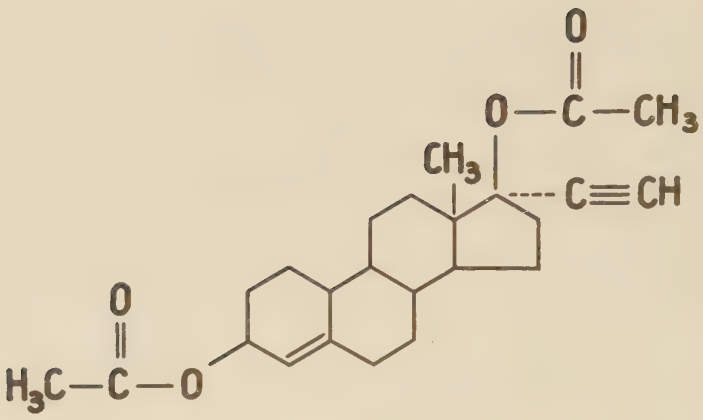

Abb. 1: Strukturformel von Ethynodiol-Diazetat; Gestagenkomponente von OVULEN.

Beide Patientinnen wurden in einem unbehandelten und behandelten Zyklus um den 14. und 24. Zyklustag einbestellt. Hierbei wurde bei der Spekulumeinstellung Zervikalsekret aus dem oberen Bereich des Zervikalkanals gewonnen, nachdem zuvor das Sekret aus dem unteren Anteil des Zervikalkanals verworfen worden war. Außerdem wurde den Patientinnen 3 Tage vor der Sekretentnahme bis zur Untersuchung ein Kohabitationsverbot gegeben. Zusätzlich erfolgte die Kontrolle der hormonalen Verhältnisse durch die fortlaufende Messung der Basaltemperatur und die Entnahme von Vaginalabstrichen zur zytohormonalen Diagnostik. Dabei

diente die Vaginalzytologie insbesondere zur Bestimmung des Zeitpunktes der Ovulation in den unbehandelten Zyklen; hierfür wurde außerdem die funktionelle Zervixdiagnostik (Farnkrauttest und Spinnbarkeitsphänomen) mit herangezogen.

Zur Durchführung der Penetrationsteste, die in vitro angestellt wurden, wählten wir einen von uns modifizierten KURZROCK-MILLER-Test, wobei jeweils bei jeder Untersuchung 3 Präparate hergestellt wurden.

Präparat 1: Auf einen Objektträger wurde der durch eine lange Kanüle direkt aus dem Zervikalkanal aspirierte Zervixschleim aufgebracht. In einem bestimmten Abstand wurde ein Tropfen Spermaflüssigkeit zugegeben, so daß sich nach Auflegen des Deckglases beide Medien eben berührten, ohne sich zu vermischen.

Präparat 2: Gleiche Anordnung wie in Präparat 1 mit dem Unterschied, daß Zervixsekret und Sperma dicht nebeneinander aufgetragen wurden, so daß sie sich durch das Auflegen des Deckglases nicht nur berührten, sondern in einer Überlappungszone leicht vermischten.

Präparat 3: Auf der linken Seite wurde Zervixschleim

direkt mit Spermaflüssigkeit vermischt, während auf der rechten Seite des Objektträgers ein Tropfen Sperma aufgetragen wurde.

Das Sperma wurde von einem Spender durch Masturbation gewonnen, nachdem die Fertilität des Spenders durch ein zuvor durchgeführtes Spermiogramm gesichert worden war.
Es fand sich im Spermiogramm folgender Befund:

Ejakulationsvolumen	:	4 ml
Spermienzahl	:	111 Mill./ml
Motilität	:	76 % post ejac.
Motilität	:	62 % 2 Std. post ejac.
Abnorme Spermienformen	:	5 %
Fruktose im Spermaplasma	:	2020 /ml

Die Penetrationsuntersuchungen wurden spätestens 15 Minuten nach der Ejakulation und unmittelbar nach Abnahme des Zervixsekretes durchgeführt.

V. Ergebnisse

Nachfolgend sollen die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen über das Verhalten der Spermienpenetration in den Zervikalschleim im einzelnen dargelegt werden. Hierbei wurden die Untersuchungen bei zwei Frauen sowohl im normalen unbehandelten als auch im mit OVULEN behandelten Zyklus an bestimmten Zyklustagen durchgeführt.

A. Untersuchungsergebnisse von Fall I

Die Abb. 2 soll die Versuchsanordnung, die bei Fall I vorgenommen wurde, schematisch illustrieren.

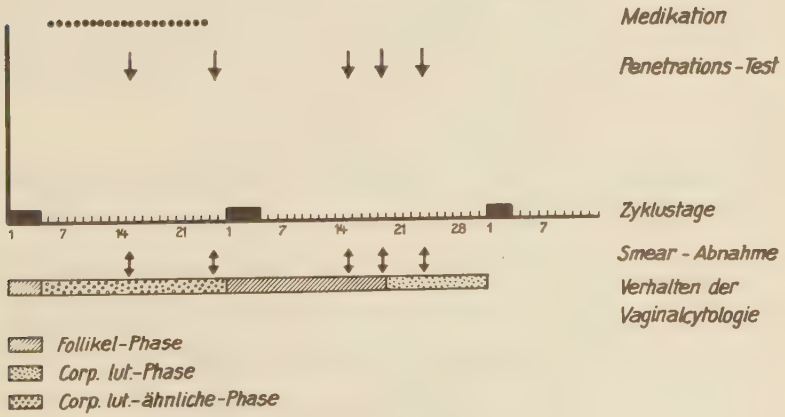

Abb. 2: Versuchsanordnung von Fall I (B.M., 39 Jahre)

1. Behandelter Zyklus von Fall I

a) Ergebnisse am 15. Zyklustag (= 11. Behandlungstag mit OVULEN)

Bei der Sekretabnahme aus den oberen Partien des Zervikalkanals läßt sich nur wenig Zervikalschleim gewinnen. Der Schleim selbst zeigt keinerlei Spinnbarkeit. Bei den mikroskopischen Untersuchungen ergeben sich folgende Befunde:

Präparat 1: Unmittelbar nach der Anfertigung des Präparates findet sich keine Penetration der Spermien in den Zervikalschleim. Bei Kontakt mit dem Zervixschleim bleiben die Spermien teilweise hängen und verlieren rasch an Beweglichkeit - teilweise lösen sich die Spermien und bewegen sich in die Spermaflüssigkeit zurück.
Nach 30 Minuten finden sich innerhalb des Zervixschleims keine Spermien. An der Grenzschicht zwischen beiden Medien liegen reichlich unbewegliche Spermien. Die Motilität der Spermien in der Spermaflüssigkeit ist demgegenüber gut.

Präparat 2: Bedingt durch die Überlappungszone beider Medien finden sich in diesem Bereich Spermien, deren Geißelbewegungen stark reduziert sind; ein tieferes Eindringen in den Zervikalschleim wird nicht beobachtet. Neben der Überlappungszone im reinen Zervikalschleim werden keine Spermien gefunden.

Präparat 3: Nach 30 Minuten läßt sich in diesem Präparat deutlich eine Motilitätsverminderung im Sperma-Zervixschleim-Gemisch feststellen.
Nach 45 Minuten liegen im Gemisch bereits sehr viele unbewegliche oder nur noch zu lokalen Geißelbewegungen fähige Spermien. In der reinen Spermaflüssigkeit ist zu diesem Zeitpunkt die Motilität noch sehr gut.

b) Ergebnisse am 25. Zyklustag (= 1 Tag nach 20tägiger OVULEN-Medikation)

Präparat 1: Zwischen beiden Medien bildet sich eine scharfe Grenze aus, die sich nach 10 Minuten verliert. Es findet keine Penetration statt. Bei Berührung mit dem Zervixschleim verlieren die Spermien nach 10

bis 15 Minuten ihre Motilität.
Nach 60 Minuten liegen in der Grenzzone massenhaft unbewegliche Spermien. Eine Phalangenbildung wurde nicht beobachtet.

Präparat 2: In diesem Präparat wurden die gleichen Beobachtungen gemacht wie in Präparat 2 vom 15. Zyklustag (= 11. Behandlungstag mit OVULEN).

Präparat 3: Nach 10 Minuten besteht in der reinen Spermaflüssigkeit eine ausgezeichnete Motilität. Im Zervixschleim-Sperma-Gemisch ist dagegen die Propulsivität der Spermien geringer geworden.
Nach 30 Minuten finden sich nur noch unbewegliche oder lokal bewegliche Spermien. Die Motilität in der reinen Spermaflüssigkeit ist zu diesem Zeitpunkt unverändert gut.

2. Unbehandelter Zyklus von Fall I

a) Ergebnisse am 15. Zyklustag

Der entnommene Zervixschleim zeigt geringe Spinnbarkeit. Im Vaginalsmear findet sich eine beginnende Progeste-

ronwirkung mit gutem Oestrogeneffekt. Auf Grund dieser Kriterien muß angenommen werden, daß der Ovulationstermin noch nicht erreicht ist, weshalb eine Kontrolluntersuchung am 19. Zyklustag vorgenommen wurde. Die Verschiebung des Ovulationstermines nach ovulationshemmender Behandlung stellt ein bekanntes Phänomen dar.

Präparat 1: Es bildet sich eine Grenze zwischen beiden Medien aus; eine Phalangenbildung wird nicht beobachtet. Wenige Spermien penetrieren in den Zervixschleim, verlieren jedoch nach 20 bis 30 Minuten ihre Motilität und bleiben unbeweglich liegen.
Nach 60 Minuten läßt die Motilität der Spermien in der Berührungszone deutlich nach. Eine Penetration findet nicht statt.

Präparat 2: In der Überlappungszone läßt die Motilität wie in Präparat 1 rasch nach.
Nach 90 Minuten finden sich in der Überlappungszone viele unbewegliche Spermien.

Präparat 3: Nach 90 Minuten ist die Beweglich der Spermien im Zervixschleim-Sperma-Gemisch bereits erloschen; in der reinen Spermaflüssigkeit besteht zu diesem Zeitpunkt eine noch lebhafte Motilität.

b) Ergebnisse am 19. Zyklustag

Wie oben angeführt, handelt es sich um einen Wiederholungsversuch, da am 15. Zyklustag offenbar der Ovulationszeitpunkt noch nicht erreicht war. Bei der jetzigen Sekretentnahme findet sich reichlich dünnflüssiger Zervikalschleim, der eine gute Spinnbarkeit zeigt.

Präparat 1: Es bildet sich keine sichtbare Grenze aus. Die Spermien penetrieren sofort in den Zervixschleim hinein, ohne an Motilität zu verlieren.

Präparat 2: Es findet sich hier ebenfalls eine sofortige Penetration. Nach 60 Minuten sind die Spermien tief in den Zervixschleim eingedrungen.

Präparat 3: Im Zervikalschleim-Sperma-Gemisch findet sich eine normale Spermabeweglichkeit mit guter Propulsivität. Erst nach 100 Minuten läßt die Spermabeweglichkeit nach — eine Beobachtung, die gleichermaßen in der reinen Spermaflüssigkeit gemacht wird.

c) Ergebnisse am 24. Zyklustag

Der entnommene Zervixschleim ist zäh und von negativer Spinnbarkeit.

Präparat 1: Sofortige Ausbildung einer scharfen Grenze. Die Spermien kommen über den Kontaktbereich nicht hinaus.
Nach 30 Minuten werden die Spermien in der Berührungszone unbeweglich.

Präparat 2: Die Überlappungszone kann von den Spermien nicht durchbrochen werden. Nach 20 bis 30 Minuten verlieren die in der Überlappungszone sich befindlichen Spermien ihre Beweglichkeit.

Präparat 3: Nach 60 Minuten finden sich im Zervixschleim-Sperma-Gemisch nur noch lokal bewegliche Spermien. Die Beweglichkeit in der reinen Spermaflüssigkeit ist zu diesem Zeitpunkt noch unvermindert gut.

B. Untersuchungsergebnisse von Fall II

Die Abb. 3 soll die Versuchsanordnung, die bei Fall II vorgenommen wurde, schematisch illustrieren.

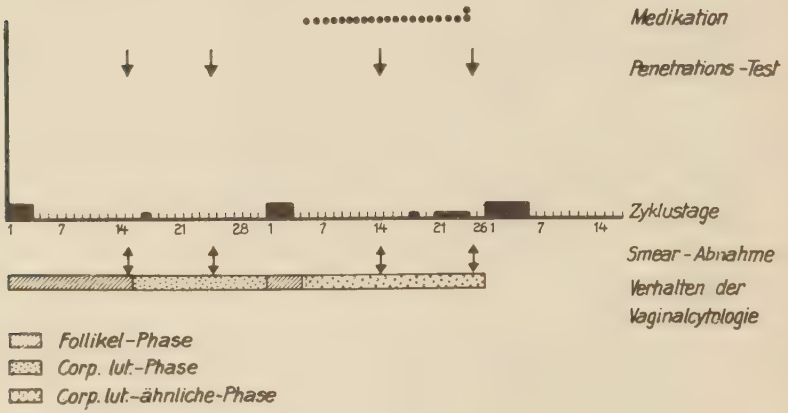

Abb. 3: Versuchsanordnung von Fall II (H.H., 36 Jahre)

1. Unbehandelter Zyklus von Fall II

a) Ergebnisse am 15. Zyklustag

Der entnommene Zervikalschleim ist reichlich, ohne Zellbestandteile und von guter Spinnbarkeit. Der Vaginalsmear ergibt das Bild einer beginnenden Corpus luteum-Phase mit gutem Oestrogeneffekt.

Präparat 1: Sofortige Penetration der Spermien in den Zervixschleim. Nach 2 Stunden noch gute Beweglichkeit der Spermien im Zervikalschleim. Die Abbildung 4 illustriert den positiven Penetrationstest nach 2 Stunden.

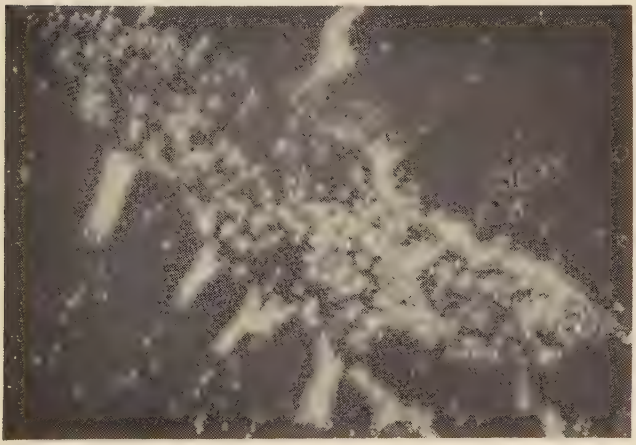

Abb. 4: Positiver Penetrationstest 2 Stunden nach Versuchsbeginn. Im Zervikalschleim finden sich reichlich bewegliche Spermien.

Präparat 2: In der Überlappungszone findet sich eine gute Spermamotilität mit Penetration in den Zervikalschleim. Nach 2 Stunden finden sich die gleichen Verhältnisse wie in Präparat 1.

Präparat 3: Nach 60 Minuten läßt sich noch kein Motilitätsverlust der Spermien im Zervikalschleim-Sperma-Gemisch feststellen; es bestehen die gleichen Verhältnisse wie in der reinen Spermaflüssigkeit. Nach 2 Stunden läßt die Aktivität der Spermien sowohl im Mischpräparat als auch in der reinen Spermaflüssigkeit etwas nach.

b) Ergebnisse am 25. Zyklustag

Der entnommene Zervixschleim ist zäh und dickflüssig, mit negativem Spinnbarkeitsphänomen. Vaginalzytologisch findet sich das Bild einer späten Corpus luteum-Phase mit gutem Oestrogeneffekt.

Präparat 1: Vereinzelt Phalangenbildung. Kein Anhalt für Penetration.
Nach 60 Minuten ist die Spermaaktivität im Kontaktbereich beider Medien völlig erloschen.

Präparat 2: Die Überlappungszone wird von den Spermien nicht überwunden.
Nach 60 Minuten zeigen die Spermien in den Kontaktbereichen keine Motilität mehr.

Präparat 3: Nach 60 Minuten sind im Mischpräparat über 50 % der Spermien unbeweglich. Die Beweglichkeit in der reinen Spermaflüssigkeit ist zu diesem Zeitpunkt noch gut.

2. Behandelter Zyklus von Fall II

a) Ergebnisse am 14. Zyklustag (= 10. Behandlungstag mit OVULEN)

Der entnommene Zervixschleim ist in seiner Quantität gering, auffallend zäh und von negativer Spinnbarkeit. Der Vaginalsmear zeigt kein zyklusgerechtes Bild. Entsprechend der ovulationshemmenden Behandlung findet sich zu diesem Zeitpunkt ein sehr guter Progesteroneffekt bei guter Oestrogenwirkung.

Präparat 1: Während der gesamten Versuchsdauer - insgesamt 3 Stunden - wird keine Penetration beobachtet. Die Abb. 5 demonstriert den negativen Penetrationstest nach 2 Stunden.

Präparat 2: Nach 30 Minuten vermindert sich die Spermamotilität in der Überlappungszone. Gleichzeitig finden sich bereits reichlich unbewegliche Spermien in diesem Bereich.

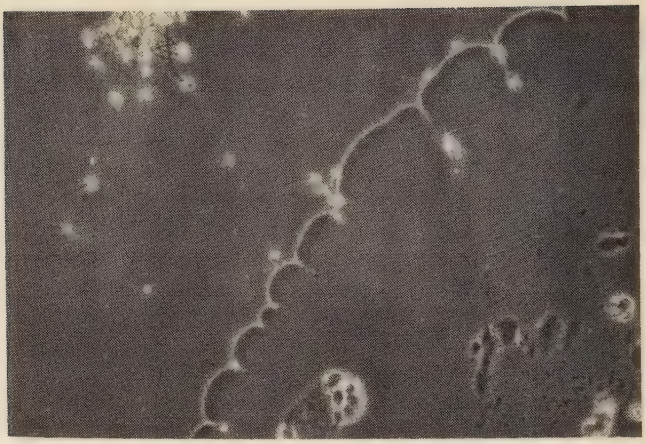

Abb. 5: Negativer Penetrationstest 2 Stunden nach Versuchsbeginn. Im Zervikalschleim sind keine Spermien auffindbar.

Präparat 3: Nach 40 Minuten sieht man im Zervikalschleim-Sperma-Gemisch noch eine lokale Spermienmotilität ohne Propulsivität.

b) Ergebnisse am 25. Zyklustag (= 1 Tag nach 20tägiger OVULEN-Verabreichung)

Der entnommene Zervixschleim ist zähflüssig und von negativer Spinnbarkeit. Der Vaginalsmear zeigt entsprechend der OVULEN-Verabreichung einen ausgesprochenen Progesteroneffekt bei guter Oestrogenwirkung.

Präparat 1: Es bildet sich sofort eine Grenze zwischen Zervikalsekret und Spermaflüssig-

keit aus. Eine Penetration läßt sich während der gesamten Versuchsdauer nicht feststellen. Im Bereich der Grenzzone werden die hier befindlichen Spermien nach 20 Minuten unbeweglich.

Präparat 2: In der Überlappungszone verlieren die Spermien sehr bald ihre Motilität. Die Überlappungszone selbst wird nicht überwunden.

Präparat 3: Nach 60 Minuten findet sich im Zervikalschleim-Sperma-Gemisch eine noch geringe lokale Motilität der Spermien. In der reinen Spermaflüssigkeit besteht dagegen eine noch gute Motilität und Propulsivität der Spermien.

VI. Diskussion der Ergebnisse

Während die Wirkungen der konventionellen hormonalen Ovulationshemmung auf den weiblichen Organismus hinreichend bekannt geworden sind, kann demgegenüber festgestellt werden, daß der eigentliche Wirkungsmechanismus der hormonalen Ovulationshemmung in allen Einzelheiten keineswegs geklärt ist. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der ovulationshemmenden Substanzen wird eine Beeinflussung der gonadotropen Inkretion des Hypophysenvorderlappens und eine maßgebliche Veränderung der Endometriumproliferation als gesichert angenommen; weitere bisher noch ungeklärte Wirkungsmechanismen in der hormonalen Ovulationshemmung wie die Beeinflussung des Fermenthaushaltes der Eierstöcke, die Beeinflussung der Tubenmotilität und Tubensekretion sowie die Veränderung des Zervikalschleims werden zur Zeit diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit haben wir Untersuchungen durchgeführt, die einen Beitrag zu dem noch wenig bekannten Wirkungsmechanismus auf den Zervixschleim darstellen sollen. In methodischer Hinsicht kam hierbei ein modifizierter in vitro-Penetrationstest bei 2 Probandinnen zur Anwendung. Die Penetrationsteste

wurden sowohl im unbehandelten als auch im behandelten Zyklus jeweils in Zyklusmitte und gegen Zyklusende vorgenommen. Besonderer Wert wurde darauf gelegt, in den unbehandelten Zyklen den Ovulationszeitpunkt zu erfassen, was methodisch durch die Basaltemperaturmessung, die zytohormonale Diagnostik und die [illegible] Zervixdiagnostik ermöglicht wurde. Demnach ließ sich zum Zeitpunkt der Ovulation in unbehandelten Zyklen ein positiver in vitro-Penetrationstest feststellen, d.h. die Spermien penetrierten in den Zervixschleim. Demgegenüber sahen wir in den behandelten Zyklen entsprechend der Versuchsanordnung in allen Fällen einen negativen Ausfall des in vitro-Penetrationstests, d.h. die Spermien durchdringen den Zervixschleim nicht.

Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Untersuchungen von ZANARTU (24) überein, der allerdings in vivo-Penetrationsteste nach SIMS-HUHNER durchgeführt hatte und damals zu dem Schluß kam, daß die Aszension der Spermien im Zervikalschleim unter einer ovulationshemmenden Behandlung gestört ist. Unsere Ergebnisse nach Anwendung des in vitro-Penetrationstests bestätigen demnach die Befunde von ZANARTU (24).

Zusammenfassend lassen unsere Untersuchungen erkennen, daß neben den bekannten Wirkungsmechanismen der konventionellen hormonalen Ovulationshemmung die durch die

Ovulationshemmer induzierte physiko-chemische Veränderung des Zervixschleims für das Zustandekommen der oralen Kontrazeption eine nicht unbedeutende Rolle spielt. Des weiteren möchten wir meinen, daß nach den vorliegenden Untersuchungen und entsprechenden theoretischen Überlegungen die hormonale Beeinflussung des Zervixschleims eine noch größere Bedeutung erlangen kann, wenn synthetische Hormone gefunden werden, die sich durch eine selektive Wirkung auf den Zervixschleim auszeichnen. Der besondere Vorteil einer solchen noch hypothetischen Kontrazeption besteht darin, daß das endokrine System der Frau unbeeinflußt bleibt und eine "Zervixschleim-Barriere" die Spermaaszension verhindert.

VII. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen angestellt, die sich mit dem Wirkungsmechanismus der konventionellen hormonalen Ovulationshemmung auf den Zervixschleim befassen.
Nach einleitender Darstellung der Entwicklung der hormonalen Ovulationshemmung wird auf das Verhalten des Zervixfaktors im normalen und ovulatorischen Zyklus eingegangen und danach auf die noch unzureichenden Befunde über die Bedeutung des Zervixfaktors im Rahmen der hormonalen Ovulationshemmung hingewiesen.

In methodischer Hinsicht kam bei den vorliegenden Untersuchungen ein modifizierter in vitro-Penetrationstest zur Anwendung, wobei neben bekannten Prüfungen der Ovarialfunktion die Penetrationsfähigkeit der Spermien im Zervikalschleim untersucht wurde. Diese Untersuchungen führten wir bei 2 Probandinnen sowohl im unbehandelten als auch im behandelten Zyklus durch, so daß eine exakte vergleichende Beurteilung der Spermapenetration im Zervikalschleim möglich war.
Die Ergebnisse lassen den eindeutigen Schluß zu, daß die konventionelle hormonale Ovulationshemmung zu Veränderungen des Zervikalschleimes führt, wodurch die Spermapenetration in den Zervikalschleim gehemmt wird.

Diese Befunde zeigen, daß neben dem Bestehen der bekannten Wirkungsmechanismen der hormonalen Ovulationshemmung, also die Beeinflussung der gonadotropen Inkretion und die Veränderung der Uterusschleimhaut, das physiko-chemische Verhalten des Zervixschleims einen weiteren Faktor für das Zustandekommen der hormonalen Kontrazeption darstellt.

VIII. Schrifttum

1. BERGMANN, P.: Uterine cervical factors in the causation of infertility. Acta Obstet. Gynec. 38: 9-25 (1959).

2. BICKENBACH, W. und PAULIKOVICS, E.: Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau. Zbl. Gynäk. 68: 153-157 (1944).

3. BICKENBACH, W. und DÖRING, G.K.: Die Sterilität der Frau. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1959.

4. GRÜNBERGER, V. und HOLKUP, H.: Neue Untersuchungen über zyklische Veränderungen des Zervixschleims. Arch. Gynäk. 182: 213-229 (1952).

5. HABERLANDT, L.: Über hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers. Münch. med. Wschr. 68: 1577 (1921).

6. HUSSLEIN, H.: Die Bedeutung des Zervixschleims für die Fertilität. Wien. klin. Wschr. 64: 194-196 (1952).

7. HUSSLEIN, H.: Zervixschleim und Sterilität. Zbl. Gynäk. 75: 1574-1578 (1953).

8. KENNEDY, J.F.: Botschaft an den Kongreß für Auslandshilfe 1961; zit. nach ROCK, J.: Geburtenkontrolle, Vorschläge eines katholischen Arztes; Seite 20. Fischer Verlag, Frankfurt/Hamburg (1960).

9. KOFLER, E.: Zur Rolle der Basaltemperatur als Hilfsmittel in Diagnostik und Therapie bei Sterilität. Beitr. Fertil. Steril. 155: 5-27 (1960).

10. KRISTELLER, G.: Zit. nach FASBENDER, A.: Geschichte der Geburtshilfe. Jena 1906.

11. KÜHNELT, H.J.: Der zervikale Faktor in der Sterilität. Geburtsh. Frauenheilk. 16: 651-661 (1956).

12. MOGHISSI, K.S.; DABICH, D.; LEVINE, J. and NEUHAUS, O.W.: Mechanism of sperm ingration. Fertil. Steril. 15: 15-23 (1964).

13. NICHOLSON, R.: Vitality of spermatozoa in the endocervical canal. Fertil. Steril. 16: 758-764 (1965).

14. PERLOFF, W.H. and STEINBERGER, E.: In vivo survival of spermatozoa in cervical mucus. Amer. J. Obstet. Gynec. (St.Louis) 88: 439-442 (1964).

15. RAUSCHER, H.: Probleme aus einer Untersuchungsstelle für kinderlose Ehepaare. Beitr. Fertil. Steril. 152: 15 - 32 (1952).

16. RAUSCHER, H.: Zur Wahl des geeigneten Zeitpunktes für die Durchführung der Penetrationsteste. Ann. Obstet. 75: 1006-1022 (1953).

17. RAUSCHER, H.: Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten des Vaginalabstriches, der Zervixfunktion und der Basal-

temperatur in zweiphasischen Zyklen. Geburtsh. Frauenheilk. 14: 327-337 (1954).

18. RAUSCHER, H.: Die Ermittlung des Konzeptionsoptimums mit Hilfe der Simultanuntersuchung von Cervix und Smear in praxi. Beitr. Fertil. Steril. 155: 23-48 (1960).

19. ROCK, J.: Geburtenkontrolle, Vorschläge eines katholischen Arztes. Fischer Verlag, Frankfurt/Hamburg 1966.

20. SILLO-SEIDEL, G.: Die Bewegungslehre menschlicher Samenfäden. S. Karger Verlag, Basel 1963.

21. SOBRERO, A.J. and McLEOD, J.: The immediate postcoital test. Fertil. Steril. 13: 184-189 (1962).

22. SOS, A.: Biologie des cervicalen Schleimes (Bestimmung des Zeitpunktes der Follikelreife mittels Untersuchungen am cervicalen Schleim). Gynaecologia (Basel) 140: 287-296 (1955).

23. VELASCO, V.R.: Estudio comparativo de la penetración espermática cuantitativa en differentes clases de moco cervical. Acta ginec. (Madrid) 8: 105-110 (1957).

24. ZANARTU, J.: Effect on synthetic oral gestagens on cervical mucus and sperm penetration. Int. J. Fertil. 9: 1 (1964).

25. ZEEGERS, G.H.J.: The meaning of the population problem of the world. Cross Currents, 1958.

Herrn Professor Dr.med. H. Limburg, Direktor der Univ.-Frauenklinik Homburg, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.med. G. Heinen, Oberarzt der Univ.-Frauenklinik Homburg, für die fachliche Beratung und die gegebenen Anregungen.

Lebenslauf

Am 26. 11. 1941 wurde ich als Sohn des techn. Kaufmanns Otto Theiß und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Laubscher, in Neustadt/Weinstr. geboren.
Meine Eltern waren wohnhaft in Weidenthal/Pfalz, wo ich von 1947 bis 1952 die Volksschule besuchte. Danach trat ich in das Math.-Naturwissenschaftl.- und Neusprachl.-Gymnasium in Neustadt/Weinstr. ein und bestand dort 1961 mein Abitur.
Von 1961 bis 1962 kam ich meiner Wehrpflicht nach.
Das medizinische Studium begann ich im Sommersemester 1962 an der Universität Heidelberg, bestand im Sommersemester 1964 das Physikum und studierte im 1. klinischen Semester ebenfalls noch in Heidelberg.
Im 2. klinischen Semester studierte ich an der Universität Wien.
Zum Wintersemester immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar. Hier bestand ich am 22. Juli 1968 mein Staatsexamen.

Geschäfts-, Werbe- und Privat-Drucksachen

ROTAPRINT-OFFSET-DRUCKEREI

6602 DUDWEILER

Scheidter Straße 26 Telefon Amt Sulzbach 7 32 84

Spezialgebiet: Druck von Dissertationen